



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

ETABLISSEMENT PUBLIC NATIONAL

CRÉÉ PAR LA LOI N° 51-444 DU 19 AVRIL 1951

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Important Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 190600

REMISE DE LA REQUÊTE DATE 28 MAI 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0106909 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 28 MAI 2001 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE • Aventis Pharma S.A. Monsieur VIEILLEFOSSE Jean Claude Direction des Brevets TRI LEI/144 20, Avenue Raymond Aron 92165 ANTONY CEDEX	
V s r é f é r e n c e s p o u r c e d o s s i e r (facultatif) ST01 018			
C n f i r m a t i o n d ' u n d é p ô t p a r t é l é c o p i e <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ N° _____	Date ____/____/____ Date ____/____/____
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/> N° _____	Date ____/____/____
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Dérivés chimiques et leur application comme agent antitélomérase.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ Date ____/____/____ N° _____ Pays ou organisation _____ Date ____/____/____ N° _____ Pays ou organisation _____ Date ____/____/____ N° _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		Aventis Pharma S.A.	
Prénoms		Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance	
Forme juridique			
N° SIREN		3 . 0 . 4 . 4 . 6 . 3 . 2 . 8 . 4	
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	20, Avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92160	ANTONY
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01 55 71 71 71	
N° de télécopie (facultatif)		01 47 02 50 14	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE EN DÉLIVRANCE DATE 28 MAI 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0106909 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 190600
V s références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		ST01 018	
6 MANDATAIRE			
Nom		VIEILLEFOSSE	
Prénom		Jean Claude	
Cabinet ou Société		Aventis Pharma S.A.	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 9458	
Adresse	Rue	20, Avenue Raymond Aron	
	Code postal et ville	92165	ANTONY CEDEX
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 55 71 71 57	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 55 71 72 91	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i> :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Jean Claude VIEILLEFOSSE Mandataire		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI C. MARTIN	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE

La présente invention est relative à la thérapie du cancer et concerne de nouveaux agents anticancéreux ayant un mécanisme d'action bien
5 particulier. Elle concerne aussi de nouveaux composés chimiques ainsi que leur application thérapeutique chez l'homme.

La présente invention concerne l'utilisation de nouveaux composés chimiques non nucléotidiques qui interagissent avec des structures spécifiques de l'acide désoxyribonucléique (ADN), ou de l'acide ribonucléique
10 (ARN). Ces nouveaux composés sont constitués d'un agent répartiteur lié à deux groupes aminoaromatiques. Ces nouveaux composés sont utiles dans le traitement des cancers et agissent en particulier en tant qu'agents inhibiteurs de la télomérase. Ils sont particulièrement utiles pour stabiliser l'ADN en structure G-quadruplexe (tétrades de guanines). L'application
15 thérapeutique de l'inhibition de la télomérase via la stabilisation de ces G-quadruplexes est l'arrêt de la mitose cellulaire et la mort des cellules à division rapide telles que les cellules cancéreuses et éventuellement l'induction de la sénescence des cellules cancéreuses.

Les composés de la présente invention présentent l'avantage du
20 point de vue thérapeutique de bloquer la télomérase. Du point de vue biologique, la télomérase permet l'ajout de séquences d'ADN répétées du type T T A G G G, dites séquences télomériques, à l'extrémité du télomère, lors de la division cellulaire. Par cette action la télomérase rend la cellule immortelle. En effet, en l'absence de cette activité enzymatique, la cellule
25 perd à chaque division 100 à 150 bases, ce qui la rend rapidement sénescence. Lors de l'apparition de cellules cancéreuses à division rapide, il est apparu que ces cellules présentaient des télomères maintenus à une longueur stable au cours de la division cellulaire. Dans ces cellules cancéreuses il est apparu que la télomérase était fortement activée et qu'elle
30 permettait l'addition de motifs répétés de séquences télomériques à la fin du télomère et permettait donc la conservation de la longueur du télomère dans les cellules cancéreuses. Il est apparu depuis quelques temps que plus de 85 % des cellules cancéreuses présentaient des tests positifs à la présence de télomérase alors que les cellules somatiques ne présentent pas cette
35 caractéristique.

Ainsi la télomérase est une cible très convoitée pour traiter les cellules cancéreuses. La première approche évidente pour bloquer la télomérase a été l'utilisation de structures nucléotidiques (Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(7), 2635-2639). Parmi les composés non

5 nucléotidiques qui ont été utilisées dans l'art antérieur on peut citer les diaminoanthraquinones (Sun et al. J. Med. Chem. 40(14), 2113-6) ou les diethyloxadicarbocyanines (Wheelhouse R. T. Et al. J. Am. Chem. Soc. 1998(120) 3261-2).

Le brevet WO 99/40087 décrit l'utilisation de composés qui

10 interagissent avec les structures G-quadruplexes qui sont des composés perylenes et des carbocyanines contenant au moins sept cycles dont deux heterocycles.

Il est apparu de façon tout à fait surprenante que des structures simples permettaient d'obtenir un résultat au moins équivalent avec des

15 structures beaucoup moins compliquées du point de vue chimique. Les composés de la présente invention qui répondent à l'objectif visé c'est-à-dire qui fixent la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN et notamment la structure G-quadruplex des télomères et par ce fait présentent une activité inhibitrice des télomérases répondent à la formule générale suivante :

20 cycle aromatique azoté - NR_3 - $(\text{CO})_n$ - répartiteur - $(\text{CO})_m$ - NR'_3 - cycle aromatique ou non aromatique avec n et m identiques ou différents représentant l'entier 0 ou 1,

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :
 - 25 ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
 - un groupe $\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$ dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
 - 30 - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou
 - ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
 - ◇ une benzamidine ou
 - ◇ une pyridine
 - 35 • le cycle aromatique ou non aromatique représente

- 5
- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
 - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
 - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou
 - ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- 10
- ◇ une benzamidine ou
 - ◇ une pyridine ou
 - ◇ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou
- 15
- plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4 ou
 - ◇ un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique
- 20
- mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4
- 25
- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
 - le répartiteur représente :
 - ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un ou
- 30
- plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou
 - ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons
- 35
- renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote

◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- ou

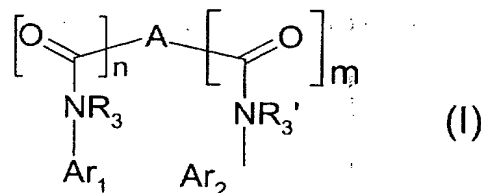
◇ un groupe diazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- et diazine étant éventuellement substitués par les mêmes groupes que la triazine étant entendu que lorsque le répartiteur représente phényle éventuellement substitué par NH₂, que n et m représentent 1 et R₃ et R₃' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone, ou un de ses sels.

On entend au sens de la formule ci-dessus par cycle aromatique azoté un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote ou un groupe aromatique ne comportant pas d'hétéroatome dans le cycle mais contenant au moins un atome d'azote dans une chaîne hydrocarbonée liée au cycle comme par exemple une chaîne guanidino ou guanyl.

On préfère parmi l'ensemble des composés ci-dessus inclus utiliser ceux comportant un répartiteur choisi parmi les groupes hétérocycliques tels que par exemple thiényle et pyridyle, un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- et diazine tels que définis ci-dessus et éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus. Parmi les groupes diazines on préfère utiliser les pyrimidines.

Parmi les composés de la présente invention, on préfère les composés répondant à la formule (I) ci-dessous :



avec n et m identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1 et dans laquelle :

• - A représente:

◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons

renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote,

◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- ou

◇ un groupe diazine,

- 5 les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- et diazine que peut représenter A, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une
- 10 ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- R₃ et R'₃, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar₁ et Ar₂ identiques ou différents représentent

- 15 1. quand Ar₁ et Ar₂ sont identiques :

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins

- un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou

20

- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

25

- une benzamidine ou

- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

2. quand Ar₁ et Ar₂ sont différents

30

- Ar₁ et Ar₂ représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar₁ et Ar₂ ou

- Ar₁ représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar₂ représente

35

- * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano,

5 carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4

- * un noyau pyridyle
- * un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4,

15 étant entendu que lorsque A représente phényle éventuellement substitué par NH₂, que n et m représentent 1 et R₃ et R₃' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone, ou un de ses sels.

20 Il est évident que les motifs quinoléines peuvent être substitués par tout autre groupe n'intervenant pas dans l'application visée, ainsi des groupes acridines ou isoquinoléines ou quinazolines ou quinoxalines ou phthalazines ou benzothiazines ou benzoxazines ou phénoxazines ou phénothiazines sont inclus dans la définition des groupes quinoléines.

25 Dans les composés ci-dessus, les groupes diazines que peut représenter A sont de préférence des pyrimidines.

On préfère parmi les composés de formule (I) ci-dessus, ceux pour lesquels A est choisi parmi les groupes hétérocycliques tels que notamment thiényle et pyridyle, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- et pyrimidines tels que définis ci-dessus.

30 Parmi les composés de formule (I) ci-dessus, on cite particulièrement les composés caractérisés en ce que Ar₁ et Ar₂ représentent:

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins
- un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques

ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou

- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

5

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une pyridine.

10

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus, on cite plus particulièrement les composés caractérisés en ce que Ar_1 et Ar_2 représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino-, 4-diméthylamino- ou 4-alcoxy- quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

15

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus, on cite également les composés caractérisés en ce que A est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux thioalkyl, amino, alkylamino ou dialkylamino, radicaux dans lesquels les groupes alkyle possèdent 1 à 4 atomes de carbone et tout particulièrement les composés caractérisés en ce que A est éventuellement substitué par un

20

groupe méthylthio et éventuellement par un atome d'halogène. La présente invention concerne notamment les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle:

- n et m identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1
- A représente:

25

- ◇ un radical thiényle ou pyridyle,
- ◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- ou
- ◇ un radical pyrimidyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone,

30

- R₃ et R'₃, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4
- Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent

35

1. quand Ar_1 et Ar_2 sont identiques :

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins
 - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
 - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

2. quand Ar_1 et Ar_2 sont différents

- Ar_1 et Ar_2 représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar_1 et Ar_2 ou
- Ar_1 représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar_2 représente

- * un noyau pyridyle
- * un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels.

La présente invention concerne ainsi particulièrement les composés définis ci-dessus caractérisés en ce que Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-, ou 4-alcoxy -quinolyl ou -quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

Parmi les composés de formule (I) de la présente invention, on peut citer les composés caractérisés en ce que R_3 et R_3' représentent l'hydrogène. Parmi les composés de formule (I) de la présente invention, on peut citer les composés caractérisés en ce que :

1 Ar_1 représente :

- un motif quinoléine substitué par au moins

- un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

2 Ar₂ représente

- * un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou
- * un noyau pyridyle
- * un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothiophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline, pipéridyle, pipérazinyle, morpholino, azépine, diazaazépine, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels.

On peut citer à titre de composés représentatifs de la formule (I) les composés suivants :

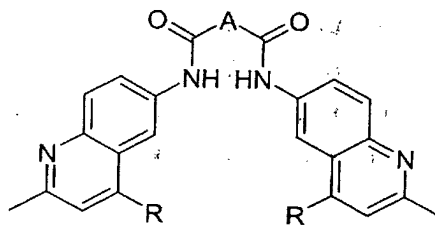
- l'acide-2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- le N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide
- le N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-téréphthalamide
- la 1-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{3-[3-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée
- la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée
- la N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinoly)-2,4-diamino-6-chloro-5-

méthylsulfanyl-pyrimidine

On peut citer plus particulièrement à titre de composés représentatifs de la formule (I) les composés suivants

- l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]
- le N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide
- la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée
- la N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2,4-diamino-6-chloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine

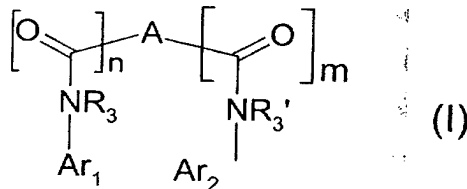
Parmi les produits de formule (I) de la présente invention on peut citer tout particulièrement les composés définis par la formule suivante



dans laquelle R représente un groupement méthoxy, amino, ou diméthylamino et A représente un système aromatique

Un autre objet de la présente invention concerne l'utilisation des composés de la formule (I) comme produit pharmaceutique à usage humain.

Les procédés de préparation des composés de formule (I)

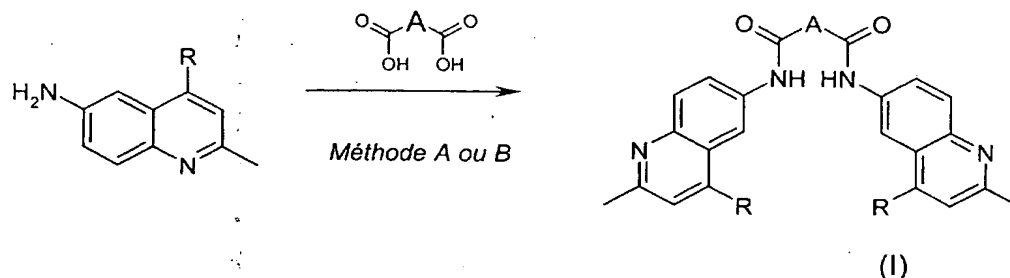


sont décrits ci-après.

Les composés de formule générale (I) peuvent être obtenus notamment par condensation de diacides et de quinaldines en utilisant la méthode A ou B qui sont décrites ci-après et qui sont illustrées dans la préparation des exemples de la présente demande ci-après. Ces méthodes ne sont pas limitatives et

d'autres méthodes d'activation de mono- ou de di-acides pour former les dérivés amides correspondant peuvent être également utilisées. On peut se référer en cela à 'Comprehensive Organic Transformation' de Richard C. Larock.

5



10

Les quinaldines peuvent notamment être préparées comme indiqué dans les références suivantes :

- J. Chem. Soc., 1953, 50 comme par exemple pour la préparation du chlorhydrate du chlorure de 1-méthyl-4,6-diaminoquinaldinium,
- J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 4065 comme par exemple pour la préparation de la 6-acétamido-4-méthoxy-quinaldine

Méthode générale A

- 20 Selon une première méthode les produits de formule générale (I) peuvent être préparés après activation du diacide par le bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate en s'inspirant des conditions décrites dans *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7 (1997) 1903-1908.

Méthode générale B

25 Selon une seconde méthode les produits de formule générale (I) peuvent être également préparés en utilisant le chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium comme agent de couplage en reprenant les conditions décrites dans *Tetrahedron* 2001, 57, 1551-1558.

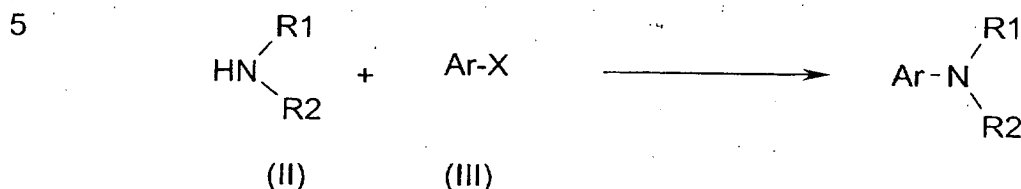
30

Le chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium a été préparé en reprenant les conditions décrites dans *Tetrahedron* 1999, 55, 13159-13170.

Méthode générale C

35

Une autre voie de synthèse générale des produits décrits dans les descriptions qui suivent consiste à faire réagir, selon une substitution nucléophile aromatique, un composé aminé (II) avec un dérivé (III) :



Le groupement Ar est un dérivé aromatique ou hétéroaromatique substitué ou non.

Le substituant X peut être un atome d'halogène ou un groupe activé tel qu'un groupe triflate ($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$).

Les substituants R1 et R2 représentent éventuellement au moins les substituants "cycle aromatique azoté et R₃" ou "cycle aromatique ou non aromatique et R'₃".

Cette réaction peut s'effectuer avec ou sans catalyseur (Pd ou Cu par exemple), avec ou sans base organique ou minérale.

Le composé aminé (I) peut être éventuellement activé en le transformant en amidure.

Il est entendu que les composés de formule générale (I) peuvent être obtenues sous forme de librairies, en appliquant les méthodes A, B ou C décrites ci-dessus en chimie parallèle et/ou combinatoire en phase liquide ou en phase solide, étant entendu que, lorsqu'on travaille en phase solide, l'un quelconque des réactifs est préalablement fixé sur un support solide, choisi en fonction de la réaction chimique mise en jeu, et que ladite réaction chimique est suivie d'une opération de clivage du produit de la réaction du support solide.

La présente invention concerne aussi les compositions thérapeutiques contenant un composé selon l'invention, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable selon le mode d'administration choisi. La composition pharmaceutique peut se présenter sous forme solide, liquide ou de liposomes.

Parmi les compositions solides on peut citer les poudres, les gélules, les comprimés. Parmi les formes orales on peut aussi inclure les formes

solides protégées vis-à-vis du milieu acide de l'estomac. Les supports utilisés pour les formes solides sont constitués notamment de supports minéraux comme les phosphates, les carbonates ou de supports organiques comme le lactose, les celluloses, l'amidon ou les polymères. Les formes liquides sont constituées de solutions de suspensions ou de dispersions. Elles contiennent comme support dispersif soit l'eau, soit un solvant organique (éthanol, NMP ou autres) ou de mélanges d'agents tensioactifs et de solvants ou d'agents complexants et de solvants.

La dose administrée des composés de l'invention sera adaptée par le praticien en fonction de la voie d'administration du patient et de l'état de ce dernier.

Les composés de la présente invention peuvent être administrés seuls ou en mélange avec d'autres anticancéreux. Parmi les associations possibles on peut citer

- les agents alkylants et notamment le cyclophosphamide, le melphalan, l'ifosfamide, le chlorambucil, le busulfan, le thiotepa, la prednimustine, la carmustine, la lomustine, la semustine, la steptozotocine, la decarbazine, la témozolomide, la procarbazine et l'hexaméthylmélamine
- les dérivés du platine comme notamment le cisplatine, le carboplatine ou l'oxaliplatine
- les agents antibiotiques comme notamment la bléomycine, la mitomycine, la dactinomycine,
- les agents antimicrotubules comme notamment la vinblastine, la vincristine, la vindésine, la vinorelbine, les taxoides (paclitaxel et docétaxel)
- les anthracyclines comme notamment la doxorubicine, la daunorubicine, l'idarubicine, l'épirubicine, la mitoxantrone, la losoxantrone
- les topoisomérases des groupes I et II telles que l'étoposide, le teniposide, l'amsacrine, l'irinotecan, le topotecan et le tomudex,
- les fluoropyrimidines telles que le 5-fluorouracile, l'UFT, la floxuridine,
- les analogues de cytidine telles que la 5-azacytidine, la

cytarabine, la gemcitabine, la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine

- les analogues d'adénosine telles que la pentostatine, la cytarabine ou le phosphate de fludarabine

- le méthotrexate et l'acide folinique

5

- les enzymes et composés divers tels que la

L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, la dexrazoxane, l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques

- les agents antivasculaires tels que les dérivés de la combretastatine ou de la colchicine et leur prodrug.

10

Il est également possible d'associer aux composés de la présente invention un traitement par les radiations. Ces traitements peuvent être administrés simultanément, séparément, séquentiellement. Le traitement sera adapté au malade à traiter par le praticien.

15

L'activité de stabilisation des G-quadruplexes peut être déterminée par une méthode utilisant la formation d'un complexe avec la fluoresceine dont le protocole expérimental est décrit ci-après.

Oligonucléotides

Tous les oligonucléotides, modifiés ou non, ont été synthétisés par Eurogentec SA, Seraing, Belgique. L'oligonucléotide FAM + DABCYL porte la référence catalogue, OL-0371-0802. Il possède la séquence:

20

GGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG correspondant à 3.5 répétitions du motif télomérique humain (brin riche en G). La fluoresceine est attaché à l'extrémité 5', le DABCYL à l'extrémité 3', par les bras chimiques décrit par Eurogentec.

25

La concentration des échantillons est vérifiée par spectrophotométrie, en enregistrant le spectre d'absorbance entre 220 et 700 nm et en utilisant le coefficient d'extinction molaire fourni par le fournisseur.

Tampons

Toutes les expériences ont été réalisées dans un tampon cacodylate de sodium 10 mM pH 7.6 contenant 0.1 M de Chlorure de Lithium (ou de Chlorure de Sodium). L'absence de contamination fluorescente dans le tampon a été préalablement vérifiée. L'oligonucléotide fluorescent est ajouté à la concentration finale de 0.2 μ M.

30

Etude de Fluorescence

35

Toutes les mesures de fluorescence ont été effectuées sur un

appareil Spex Fluorolog DM1B, en utilisant une largeur de raie d'excitation de 1.8 nm et une largeur de raie d'émission de 4.5 nm. Les échantillons sont placés dans une cuvette en quartz micro de 0.2 x 1 cm. La température de l'échantillon est contrôlée par un bain-marie extérieur. L'oligonucléotide seul a été analysé à 20, 30, 40, 50, 60, 70 et 80°C. Les spectres d'émission sont enregistrés en utilisant une longueur d'onde d'excitation de 470 nm. Les spectres d'excitation sont enregistrés en utilisant soit 515 nm soit 588 nm comme longueur d'onde d'émission. Les spectres sont corrigés de la réponse de l'instrument par des courbes de référence. Une extinction importante (80-90 %) de la fluorescence de la fluoresceine à température ambiante est observée, en accord avec un repli intramoléculaire de l'oligonucléotide à 20°C sous forme d'un G-quadruplex, ce qui induit une juxtaposition de ses extrémités 5' et 3', respectivement liées à la fluoresceine et au DABCYL. Cette juxtaposition entraîne un phénomène déjà décrit d'extinction de fluorescence, utilisé pour les "Molecular Beacons".

T_m en fluorescence

Une solution stock d'oligonucléotide à la concentration en brin de 0.2 μ M dans un tampon 0.1 M LiCl 10 mM cacodylate pH 7.6 est préalablement préparée, chauffée brièvement à 90°C et refroidie lentement à 20°C, puis distribuée par aliquots de 600 μ l dans les cuves de fluorescence. 3 μ l d'eau (pour le contrôle) ou 3 μ l du produit à tester (stock à 200 μ M, concentration finale 1 μ M) sont alors ajoutés et mélangés. Les échantillons sont alors laissés à incuber pendant au moins 1 heure à 20°C avant chaque mesure. L'utilisation de temps d'incubation plus longs (jusqu'à 24 heures) n'a pas d'influence sur le résultat obtenu.

Chaque expérience ne permet que la mesure d'un seul échantillon. Celui-ci est d'abord incubé à une température initiale de 20°C, porté à 80°C en 38 minutes, laissé 5 minutes à 80°C, puis refroidi à 20°C en 62 minutes. Durant ce temps, la fluorescence est mesurée simultanément à deux longueurs d'onde d'émission (515 nm et 588 nm) en utilisant 470 nm comme longueur d'onde d'excitation. Une mesure est effectuée toutes les 30 secondes. La température du bain-marie est enregistrée en parallèle, et le profil de fluorescence en fonction de la température est reconstitué à partir de ces valeurs. Les profils de fluorescence sont ensuite normalisés entre 20°C et 80°C, et la température pour laquelle l'intensité d'émission à 515 nm est la

moyenne de celles à haute et basse température est appelée T_m . Dans ces conditions, le T_m de l'échantillon de référence sans addition de produit est de 44°C dans un tampon Chlorure de Lithium. Cette température est portée à plus de 55°C dans un tampon Chlorure de Sodium. L'addition d'un composé stabilisant le G-quadruplex induit une augmentation du T_m . Cette augmentation est jugée significative si elle est supérieure à 3°.

L'activité biologique antitélomérase est déterminée par le protocole expérimental suivant :

Préparation de l'extrait enrichi en activité télomérase humaine

La lignée de leucémie HL60 est obtenue auprès de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules sont cultivées en suspension dans du milieu RPMI 1640 contenant, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 µg/ml, gentamycine 50 µg/ml et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur.

Une aliquote de 10^5 cellules est centrifugée à 3000xG et le surnageant écarté. Le culot de cellules est resuspendu par plusieurs pipettages successifs dans 200 µl de tampon de lyse contenant CHAPS 0.5 %, Tris-HCl pH 7,5 10 mM, $MgCl_2$ 1mM, EGTA 1 mM, β -mercaptoéthanol 5 mM, PMSF 0.1 mM et glycérol 10 % et est conservé dans la glace pendant 30 minutes. Le lysat est centrifugé à 16 000xG pendant 20 minutes à 4°C et 160 µl du surnageant est récupéré. Le dosage des protéines de l'extrait est effectué par la méthode de Bradford. L'extrait est conservé à -80°C.

Dosage de l'activité télomérase

L'inhibition de l'activité télomérase est déterminée par un protocole d'extension de l'oligonucléotide TS ($5'$ AATCGTTTCGAGCAGAGTT $3'$), en présence d'un extrait cellulaire enrichi en activité télomérase et des composés qui sont ajoutés à différentes concentrations (10, 1, 0.1 et 0,01 µM). La réaction d'extension est suivie d'une amplification PCR des produits d'extension à l'aide des oligonucléotides TS et CXext ($5'$ GTGCCCTTACCCTTACCCTTACCCTAA $3'$).

Le milieu réactionnel est préparé selon la composition suivante :

Tris HCl pH 8,3	20 mM
$MgCl_2$	1,5 mM
Tween 20	0,005 % (P/V)
EGTA	1 mM

	dATP	50 μ M
	dGTP	50 μ M
	dCTP	50 μ M
	dTTP	50 μ M
5	Oligonucléotide TS	2 μ g/ml
	Oligonucléotide CXext	2 μ g/ml
	Sérum Albumine bovine	0,1 mg/ml
	Taq DNA polymérase	1 U/ml
	alpha 32P dCTP (3000 Ci/mmole)	0.5 μ l
10	Extrait télomérase	200 ng sous un volume de 10 μ l
	Produit à tester ou solvant	sous un volume de 5 μ l
	Eau bi-distillée QS	50 μ l

Les oligonucléotides sont obtenus auprès d'Eurogentec (Belgique) et sont conservés à -20°C à une concentration stock de 1 mg/ml dans de l'eau distillée.

Les échantillons réactionnels sont assemblés dans des tubes à PCR de 0.2 ml et une goutte d'huile de paraffine est déposée sur chacune des réactions de l'expérience avant la fermeture des tubes.

Les échantillons réactionnels sont ensuite incubés dans un appareil à PCR de type Cetus 4800 selon les conditions de températures suivantes :

15 minutes à 30°C,
1 minute à 90°C,
suivis de 30 cycles de,
30 secondes à 94°C,
30 secondes à 50°C,
et 1 minute 30 secondes à 72°C,
suivis d'un cycle final de 2 minutes à 72°C.

Pour chacun des échantillons, une aliquote de 10 μ l est pipetée sous la couche d'huile et mélangée avec 5 μ l d'un tampon de dépôt contenant :

30	TBE	3X
	glycérol	32 % (P/V)
	Bleu de bromophénol	0.03 %
	Xylène cyanol	0.03 %

Les échantillons sont ensuite analysés par électrophorèse en gel d'acrylamide 12 % dans un tampon TBE 1X pendant 1 heure sous une

tension de 200 volts, à l'aide d'un système d'électrophorèse Novex.

Les gels d'acrylamides sont ensuite séchés sur une feuille de papier Whatmann 3 mm à 80°C pendant 1 heure.

5 L'analyse et la quantification des produits de la réaction sont effectuées à l'aide d'un appareil Instantimager (Pacard).

Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la réaction et calculés à partir du contrôle enzymatique non traité et de l'échantillon sans enzyme (blanc) selon la formule suivante :

10
$$\left(\frac{\text{Valeur Composé} - \text{valeur blanc}}{\text{Valeur contrôle enzymatique} - \text{valeur blanc}} \right) \times 100.$$

15 La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la réaction télomérase (IC50) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune des concentrations de composé testée.

On considère qu'un composé est actif en tant qu'agent antitélomérase lorsque la quantité inhibant 50 % de la réaction télomérase est notamment inférieure à 5 μM .

20 L'activité biologique cytotoxique sur des lignées de tumeur humaines est déterminée selon le protocole expérimental suivant :

25 Les lignées de cellules humaines A549 sont originaires de l'ATCC (American Type Culture Collection, Rockville USA). Les cellules A549 sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu RPMI 1640, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 $\mu\text{g/ml}$ et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur. Les cellules KB sont cultivées en couche en flacon de culture dans du milieu de Dulbelco's contenant, L-Glutamine à 2 mM, Pénicilline 200 U/ml, streptomycine 200 $\mu\text{g/ml}$ et additionné de 10 % de sérum fœtal de veau inactivé par la chaleur.

30 Les cellules en phase exponentielles de croissances sont trypsinées, lavées dans du PBS 1X et sontensemencées en microplaques 96 puits (Costar) à raison de 4×10^4 cellules/ml pour A549 et de $1,5 \times 10^4$ cellules/ml (0.2 ml/puit) puis incubées pendant 96 heures en présence de concentrations variables de produit à étudier (10, 1, 0.1 et 0.01 μM , chaque point en quadruplicata). 16 heures avant la fin de l'incubation, 0.02 % final de rouge

35

neutre est ajouté dans chaque puits. A la fin de l'incubation, les cellules sont lavées par du PBS 1X et lysées par 1 % de lauryl sulfate de sodium.

L'incorporation cellulaire du colorant, qui reflète la croissance cellulaire, est évaluée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 540 nm pour
5 chaque échantillon à l'aide d'un appareil de lecture Dynatech MR5000.

Pour chaque concentration de composé testée, les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de croissance cellulaire et calculés à partir du contrôle non traité et du milieu de culture sans cellules (blanc) selon la formule suivante :

$$10 \quad \text{(Valeur Composé - valeur blanc / Valeur contrôle cellules - valeur blanc)} \times 100$$

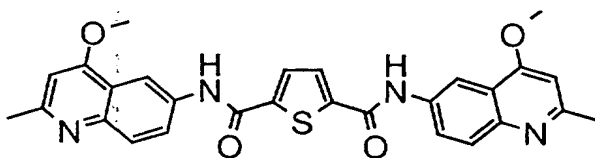
La concentration de composé induisant une inhibition de 50 % de la croissance (IC₅₀) est déterminée à l'aide d'une représentation graphique semi logarithmique des valeurs d'inhibition obtenues en fonction de chacune
15 des concentrations de composé testée.

On considère qu'un composé est actif comme agent cytotoxique si la concentration inhibitrice de 50 % de la croissance des cellules tumorales testées est notamment inférieure à 10 μM .

Les exemples suivants et non limitatifs sont donnés pour illustrer
20 l'invention.

Exemple 1 : préparation de l'acide-2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] :

25



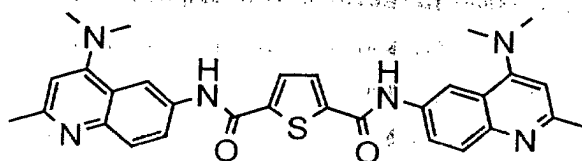
30 A une solution de 50 mg (0,29 mmoles) d'acide-2,5-thiophène dicarboxylique dans 1,5 cm³ de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 338 mg (0,72 mmoles) de bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et 0,304 cm³ (1,7 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est
35 agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 15 minutes. On

ajoute 164 mg (0,87 mmoles) de 4-méthoxy-6-amino-quinaldine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40 °C. Le résidu obtenu est repris à chaud par 8 cm³ d'acétonitrile. On laisse refroidir, on filtre sur un verre fritté et on lave le solide obtenu par 3 cm³ d'oxyde de diisopropyle, on obtient 150 mg de solide brun. Une partie de ce solide (50 mg) est reprise avec 2 cm³ d'un mélange ternaire (chloroforme / méthanol / solution aqueuse d'ammoniaque à 20%) (12 / 6 / 1 en volumes). L'insoluble est filtré sur verre fritté. On obtient ainsi 15 mg de l'acide-2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme de solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm):

- 2,63 (s : 6H) ; 4,08 (s : 6H) ; 6,96 (s : 2H) ; 7,88 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,06 (dd, J = 9 et 2 Hz : 2H) ; 8,16 (s : 2H) ; 8,62 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 10,69 (mf : 2H).

Exemple 2 : préparation de l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]



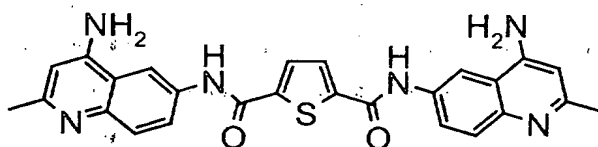
A une solution de 50 mg (0,29 mmoles) d'acide-2,5-thiophène dicarboxylique dans 1,5 cm³ de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 271 mg (0,58 mmoles) de bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et 0,304 cm³ (1,7 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 15 minutes. On ajoute 116 mg (0,58 mmoles) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur un verre fritté, le solide

obtenu est lavé successivement par de l'acétonitrile (2 cm^3) puis par de d'oxyde de diisopropyle (2 cm^3), on obtient ainsi 40 mg de l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme de solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

5

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,62 (s : 6H) ; 3,21 (mf : 12H) ; 6,87 (s : 2H) ; 7,89 (d, $J = 9\text{ Hz}$: 2H) ; 8,06 (d large, $J = 9\text{ Hz}$: 2H) ; 8,20 (s : 2H) ; 8,77 (s large : 2H) ; 10,82 (mf : 2H).

10 Exemple 3 : Préparation de l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] :



15

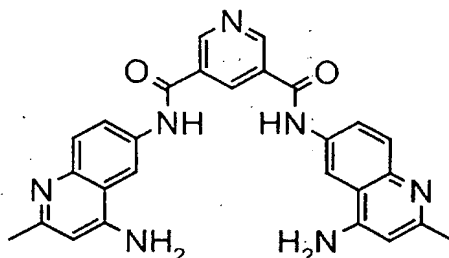
A une solution de 50 mg (0,29 mmol) d'acide-2,5-thiophène dicarboxylique dans $1,5\text{ cm}^3$ de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20°C , sont ajoutés successivement, 270 mg (0,58 mmol) de bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et $0,304\text{ cm}^3$ (1,7 mmol) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 15 minutes. On ajoute 100 mg (0,58 mmol) de 2-méthyl-quinoline-4,6-diamine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures.

20 Le milieu réactionnel est précipité par de l'acétonitrile (1 cm^3) l'insoluble est filtré sur un verre fritté puis lavé par de d'oxyde de diisopropyle (1 cm^3). On obtient 96 mg de solide. Une partie de ce solide (26 mg) est reprise avec de l'éthanol (1 cm^3). L'insoluble est filtré sur verre fritté. On obtient ainsi 16 mg de l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme de solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,55 (s : 6H) ; 6,57 (s : 2H) ; 7,82 (d, $J = 9\text{ Hz}$: 2H) ; 8,02 (d large, $J = 9\text{ Hz}$: 2H) ; 8,24 (s : 2H) ; 8,70 (s large : 2H) ; 10,93 (mf : 2H).

35

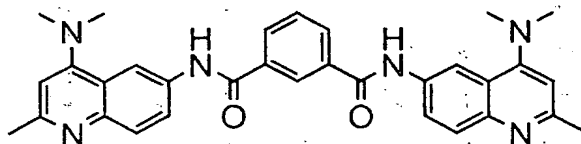
Exemple 4 : Préparation de l'acide-3,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] :



A une solution de 48 mg (0,29 mmoles) d'acide 3,5-pyridine dicarboxylique dans 1,5 cm³ de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 270 mg (0,58 mmoles) de bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et 0,304 cm³ (1,7 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 10 minutes. On ajoute 100 mg (0,58 mmoles) de 2-méthyl-quinoline-4,6-diamine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur un verre fritté, le solide obtenu est lavé successivement par de l'acétonitrile (3 cm³) puis par de l'oxyde de diisopropyle (3 cm³), on obtient ainsi 55 mg d'un solide qu'on reprend par avec 2 cm³ d'un mélange ternaire (chloroforme / méthanol / solution aqueuse d'ammoniaque à 20%) (12 / 6 / 1 en volumes). L'insoluble est filtré sur verre fritté. On obtient ainsi 47 mg de l'acide-3,5-pyridine dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide] sous forme de poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 373K, δ en ppm) : 2,55 (s : 6H) ; 6,61 (s : 2H) ; 7,09 (mf : 2H) ; 7,82 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,01 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 8,55 (s large : 2H) ; 9,00 (mf : 1H) ; 9,36 (s large : 2H) ; 10,65 (mf : 1H).

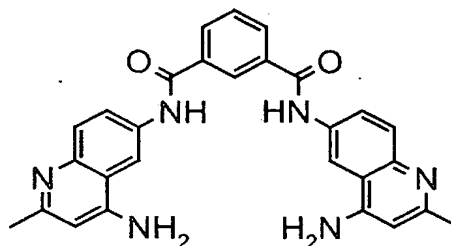
Exemple 5 : Préparation du N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide:



- 5 A une solution de 60 mg (0,36 mmoles) d'acide isophtalique dans 2 cm³ de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 337 mg (0,72 mmoles) de bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et 0,379 cm³ (2,17 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est agitée à une
- 10 température voisine de 20°C pendant environ 10 minutes. On ajoute 145 mg (0,72 mmoles) de 4-diméthylamino-6-amino-quinaldine, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40 °C. Le résidu obtenu est repris dans le
- 15 méthanol puis déposé sur une cartouche BOND-ELUT VARIAN de référence 1225-6027 contenant 5 g de phase SCX conditionnée au méthanol. La cartouche est lavée au méthanol puis éluée au méthanol ammoniacal 2M. Les fractions ammoniacales sont concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40 °C. On obtient ainsi 49 mg du
- 20 N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide sous forme de solide crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,62 (s : 6H) ; 3,24 (mf : 12H) ; 6,86 (s : 2H) ; 7,78 (t, J = 8 Hz : 1H) ; 7,88 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,17 (d très large, J = 8 Hz : 2H) ; 8,25 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 2H) ; 8,70 (s large : 1H) ; 8,83 (s large : 2H) ; 10,87 (s large : 2H).

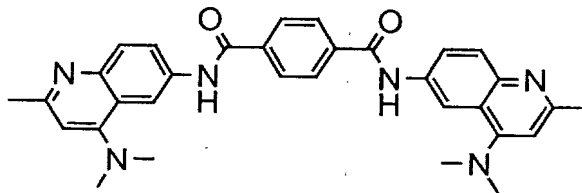
Exemple 6 : Préparation du N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide :



A une solution de 100 mg (0,60 mmoles) d'acide isophtalique dans 3 cm³ de diméthylformamide, sous atmosphère inerte d'argon, à une température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement, 561 mg (1,2 mmoles) de bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate et 0,630 cm³ (3,6 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. La solution obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 10 minutes. On ajoute 208 mg (1,2 mmoles) de 4,6-diamino-2-méthyl-quinoline, l'agitation est maintenue à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40 °C. Le résidu obtenu est repris par 5 cm³ d'acétonitrile, filtré sur un verre fritté puis lavé par 3 cm³ d'oxyde de diisopropyle. La poudre marron ainsi obtenue est purifiée par chromatographie FLASH sur cartouche BOND-ELUT (27 mm de diamètre) garnie de 20 g de silice (15-35µm) conditionnée puis éluée avec un mélange (dichlorométhane / méthanol ammoniacal 2M) (75-25 en volumes). Les fractions contenant le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 77 mg de N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide sous forme de poudre marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,48 (s : 6H) ; 6,52 (s : 2H) ; 7,27 (mf : 4H) ; 7,76 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,78 (t, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,92 (dd, J = 9 et 2 Hz : 2H) ; 8,25 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz : 2H) ; 8,56 (d large, J = 2 Hz : 2H) ; 8,70 (mt : 1H) ; 10,71 (s large : 2H)

Exemple 7 : préparation du N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-téréphthalamide



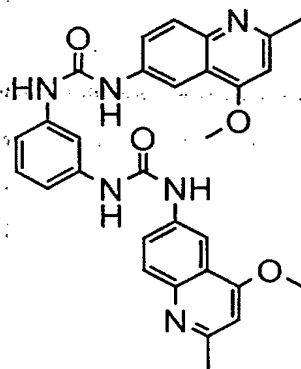
A une solution de 48 mg (0,29 mmoles) d'acide téréphthalique et de 128 mg (0,64 mmoles) de 4-diméthylamino-6-amino-quinoline dans 6 cm³ de

diméthylformamide, à une température voisine de 20°C, est ajouté, 177 mg de chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-méthylmorpholinium. Le mélange obtenu est agité à une température voisine de 20°C pendant environ 12 heures. Le mélange réactionnel est repris successivement avec 2 cm³ d'acétonitrile et 2 cm³ d'oxyde de diisopropyle, le précipité ainsi obtenu est filtré lentement sur cartouche BOND-ELUT de 6 cm³ munie d'un fritté.

L'insoluble obtenu est lavé à d'oxyde de diisopropyle puis séché par circulation d'argon. On obtient ainsi 154 mg de N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-téraphthalamide sous forme de poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 373K, δ en ppm) : 2,70 (s : 6H) ; 3,44 (s : 12H) ; 6,87 (s : 2H) ; 7,98 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,23 (s : 4H) ; 8,27 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 2H) ; 8,94 (s large : 2H) ; 10,64 (s large : 2H).

Exemple 8 : préparation de la 1-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{3-[3-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée :

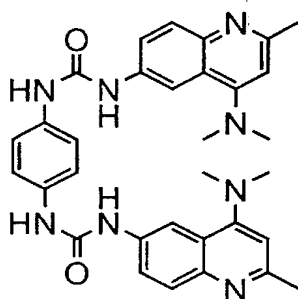


Une solution de 50 mg de phénylène-1,3-diisocyanate et 235,1 mg de 6-amino-4-méthoxy-2-méthyl-quinoline dans 1 cm³ de diméthylformamide est agitée à une température voisine de 20°C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est filtré sur fritté, et le résidu solide est rincé avec 1 cm³ de diméthylformamide. Le filtrat ainsi obtenu est dilué avec 2 cm³ de diméthylformamide, puis on ajoute 333 mg de résine polystyrène-isocyanate (Argonaut, 1,49 mMol/g) et 419 mg de résine polystyrène-trisamine (Argonaut, 3,75 mMol/g). La suspension obtenue est agitée à une

température voisine de 20°C pendant 19 heures, filtrée sur fritté, puis le résidu solide est lavé avec 20 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). Le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 0,404 g d'une suspension marron-violet. A ce mélange réactionnel sont ajoutés 7 cm³ de dichlorométhane, 2 cm³ de diméthylformamide et 333 mg de résine polystyrèneisocyanate (Argonaut, 1,49 mMol/g). La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 60°C pendant 19 heures, filtrée sur fritté, puis le résidu solide est lavé avec un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). Le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C, repris avec un mélange dichlorométhane-méthanol, et concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 81 mg d'une poudre violette, qui est purifiée par chromatographie flash sur une colonne de gel de silice (Flashpack, 10 g de silice, granulométrie 0,015 - 0,035 mm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient 54 mg de 1-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{3-[3-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée sous forme d'une poudre blanche-rosée.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,63 (s : 6H) ; 4,08 (s : 6H) ; 6,96 (s : 2H) ; 7,88 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,06 (dd, J = 9 et 2 Hz : 2H) ; 8,16 (s : 2H) ; 8,62 (d, J = 2 Hz : 2H) ; 10,69 (mf : 2H).

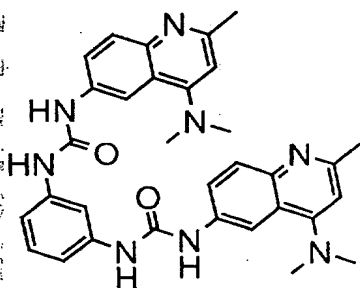
Exemple 9 : préparation de la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée



Une solution de 25 mg de phénylène-1,4-diisocyanate et 62,8 mg de 6-amino-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoline dans 1 cm³ de diméthylformamide est agitée à une température voisine de 20°C pendant 5 heures. On ajoute alors au milieu réactionnel 2 cm³ de diméthylformamide, 218 mg de résine polystyrène-isocyanate (Argonaut, 1,49 mMol/g) et 42 mg de résine polystyrène-trisamine (Argonaut, 3,75 mMol/g). La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant 17 heures, filtrée sur fritté, puis le résidu solide est lavé avec 10 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). Le filtrat obtenu est concentré sous flux d'air à une température voisine de 50°C. On obtient ainsi 42,4 mg de 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée sous forme d'un solide jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,56 (s : 6H) ; 3,05 (mf : 12H) ; 6,79 (s : 2H) ; 7,42 (d, J = 9 Hz : 4H) ; 7,60 (dd, J = 9 et 2 Hz : 2H) ; 7,77 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,38 (mf : 2H) ; 8,70 (s large : 2H) ; 8,99 (mf : 2H).

Exemple 10 : préparation de la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{3-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée



Une solution de 25 mg de phénylène-1,3-diisocyanate et 125,8 mg de 6-amino-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoline dans 2 cm³ de diméthylformamide est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 5 heures. On ajoute alors au milieu réactionnel 2 cm³ de diméthylformamide, 437 mg de résine polystyrène-isocyanate (Argonaut, 1,49 mMol/g) et 83,2 mg de résine polystyrène-trisamine (Argonaut, 3,75 mMol/g). La suspension obtenue est

agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 20 heures, filtrée sur fritté, puis le résidu solide est lavé avec 10 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). Le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 50°C, et le

5 résidu obtenu est coévaporé dans les mêmes conditions que précédemment successivement avec du toluène, de l'eau, du dichlorométhane, et du méthanol. On obtient ainsi 113 mg d'un solide jaune. Ce solide est repris avec 2 cm³ de diméthylsulfoxyde, filtré sur fritté, filtré sur cartouche de Célite. Le

10 résidu insoluble est lavé avec 1 cm³ de diméthylsulfoxyde et 1 cm³ de méthanol. Le filtrat obtenu est centrifugé (5 minutes à 3000 tours/min), et le liquide surnageant est purifié par HPLC en 7 injections (colonne : C18 Waters, 5 M ; éluant : gradient d'élution eau-acétonitrile-TFA (0,07%) de 95-5 à 5-95 en 25 minutes). Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une

15 température voisine de 50°C. On obtient 25,8 mg de 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée sous forme d'un solide crème.

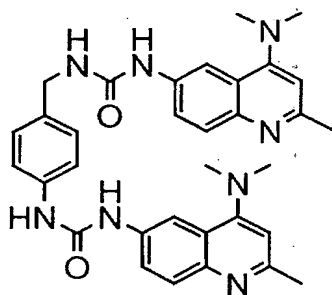
Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,65 (s : 6H) ;

20 3,41 (s : 12H) ; 6,88 (s : 2H) ; de 7,15 à 7,30 (mt : 3H) ; 7,67 (mf : 1H) ; 7,83 (mt : 4H) ; 8,69 (s large : 2H) ; 9,09 (s large : 2H) ; 9,35 (mf : 2H).*

Exemple 11 : préparation de la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-[4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-tolyl]-urée

25

30



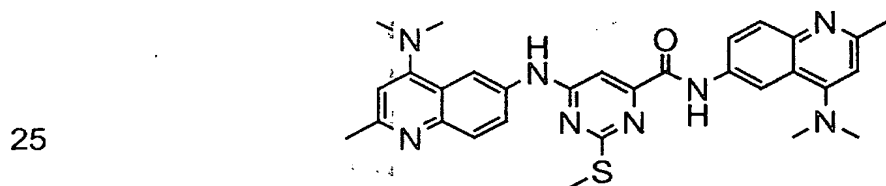
35

Une solution de 0,025 cm³ de tolylène-1,4-diisocyanate et 70,4 mg de 6-amino-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoline dans 2 cm³ de diméthylformamide est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 18 heures. On

ajoute alors au milieu réactionnel 2 cm³ de diméthylformamide, 232 mg de résine polystyrène-isocyanate (Argonaut, 1,51 mMol/g) et 47 mg de résine polystyrène-trisamine (Argonaut, 3,75 mMol/g). La suspension obtenue est agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 23 heures, filtrée sur fritté, puis le résidu solide est lavé avec 4 fois 2 cm³ d'un mélange
 5 dichlorométhane-méthanol (90-10 en volumes). Le filtrat obtenu est concentré sous flux d'air à une température voisine de 40°C, puis reconcentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 83 mg de 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-
 10 diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-tolyl}-urée sous forme d'un solide collant marron.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,57 (s : 6H) ; 3,06 (s : 6H) ; 3,08 (s : 6H) ; 4,30 (d, J = 5,5 Hz : 2H) ; 6,71 (mt : 1H) ; 6,77
 15 (s : 1H) ; 6,79 (s : 1H) ; 7,28 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,47 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,60 (mt : 2H) ; 7,74 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,78 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,39 (s large : 2H) ; 8,87 (s large : 1H) ; 8,97 (s large : 1H) ; 9,11 (s large : 1H).

Exemple 12 : préparation de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique
 20



Une solution de 54 mg de 6-amino-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoline, 50 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique, 32 mg de carbonate de sodium dans 3 cm³ de diméthylformamide est chauffée à une température voisine de 80°C pendant environ 20 heures. Après refroidissement jusqu'à une température voisine de 20°C, on ajoute au milieu réactionnel 10 cm³ d'eau et 10 cm³ de dichlorométhane. Après décantation, la phase organique
 30 est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression
 35

réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par HPLC (colonne : C18 Waters, 5 M, 50x19 mm ; éluant : gradient d'élution eau-acétonitrile-TFA (0,07%) de 95-5 à 5-95 en 30 minutes). Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 23 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique.

10 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 2,64 (s : 6H) ; 2,73 (s : 3H) ; 3,45 (s : 6H) ; 3,48 (s : 6H) ; 6,81 (s large : 1H) ; 6,84 (s large : 1H) ; 7,28 (s : 1H) ; 7,89 (d large, $J = 8,5$ Hz : 2H) ; 7,98 (d large, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 8,22 (dd, $J = 8,5$ et 2 Hz : 1H) ; 8,90 (d large, $J = 2$ Hz : 1H) ; 8,97 (s large : 1H) ; 10,60 (s large : 1H) ; 10,80 (s large : 1H) ; 14,12 (mf : 1H).

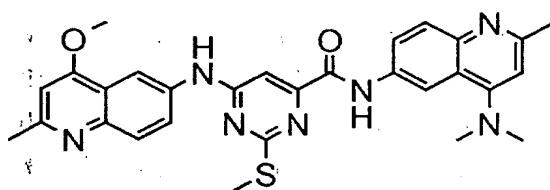
15 L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique peut être préparé en opérant de la façon suivante :

A une solution de 400 mg du chlorure de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique dans 20 cm³ de tétrahydrofurane, à une
20 température voisine de 20°C, sont ajoutés successivement 1,6 cm³ de triéthylamine et 800 mg de 6-amino-4-diméthylamino-2-méthyl-quinoline. Après environ 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est dilué avec 20 cm³ d'eau puis concentré sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est
25 dissout dans 20 cm³ de diméthylsulfoxyde et purifié par HPLC (colonne : C18 Waters, 5 M, 50x19 mm ; éluant : gradient d'élution eau-acétonitrile-TFA (0,07%) de 95-5 à 5-95 en 30 minutes). Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 520 mg de l'amide (4-
30 diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique.

A une solution de 2 g de l'acide 6-hydroxy-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique dans 10 cm³ de chlorure de phosphoryle, est ajouté, à une
35 température voisine de 20°C, 1,1 cm³ de N,N-diméthylaniline. Le mélange

réactionnel bleu ainsi obtenu est chauffé à une température voisine de 100°C pendant environ 2,5 h. L'excès de chlorure de phosphoryle est ensuite distillé à pression atmosphérique. Le chlorure de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique ainsi obtenu est utilisé en l'état pour l'étape suivante.

Exemple 13 : L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique



L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique peut être préparé en opérant comme pour la préparation de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique :

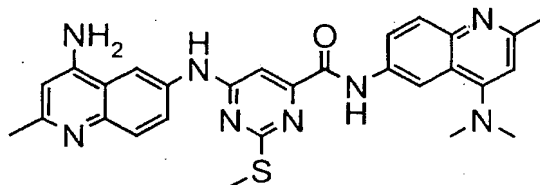
A partir de 19 mg de 6-amino-4-méthoxy-2-méthyl-quinoline, 50 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique, 32 mg de carbonate de sodium et 3 cm³ de diméthylformamide, on obtient 15 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,65 (s : 3H) ; 2,79 (s : 3H) ; 2,85 (s : 3H) ; 3,47 (s : 6H) ; 4,27 (s : 3H) ; 6,87 (s large : 1H) ; 7,33 (s : 1H) ; 7,47 (s large : 1H) ; 7,89 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,04 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,12 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,34 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,93 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 9,18 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,81 (s large : 1H) ; 10,84 (s large : 1H) ; 13,93 (mf : 1H).

Exemple 14 : préparation de L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-

ylamino) de l'acide 6-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique

5



L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique peut être préparé en opérant comme pour la préparation de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique : A partir de 19 mg de 6-amino-4-amino-2-méthyl-quinoline, 50 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique, 32 mg de carbonate de sodium et 3 cm³ de diméthylformamide, on obtient 12 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique.

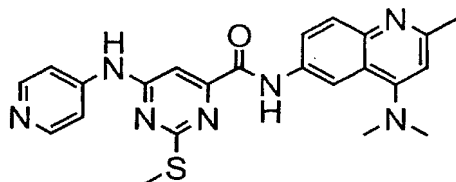
20

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,66 – 2,77 – 2,81 et 2,82 (4 s : 9H en totalité) ; 3,47 (s : 6H) ; 6,90 (s large : 1H) ; 7,37 (s large : 1H) ; 7,70 (mf : 1H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,15 (mt : 2H) ; 8,35 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,81 (mf : 1H) ; 8,96 (d, J = 1,5 Hz : 1H) ; 10,79 (mf : 1H) ; 10,81 (s large : 1H) ; 13,99 (mf : 1H).

25

Exemple 15 : préparation de L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique

30



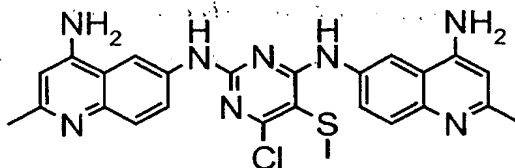
35

L'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 2-méthylsulfanyl-6-(pyridin-4-ylamino)-pyrimidine-4-carboxylique peut être préparé en opérant comme pour la préparation de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino)-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique :

A partir de 9,4 mg de 4-amino-pyridine, 50 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 6-chloro-2-méthylsulfanyl-pyrimidine-4-carboxylique, 32 mg de carbonate de sodium et 3 cm³ de diméthylformamide, on obtient 9 mg de l'amide (4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-ylamino) de l'acide 2-méthylsulfanyl-6-(pyridin-4-ylamino)-pyrimidine-4-carboxylique.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 373K, δ en ppm) : 2,69 (s : 3H) ; 2,74 (s : 3H) ; 3,48 (s : 6H) ; 6,88 (s : 1H) ; 7,37 (s : 1H) ; 7,79 (d large, J = 5,5 Hz : 2H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,29 (dd, J = 9 et 2 Hz : 1H) ; 8,53 (d large, J = 5,5 Hz : 2H) ; 8,94 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 10,29 (mf : 1H) ; 10,56 (s large : 1H).

Exemple 16 : préparation de La N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2,4-diamino-6-chloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine



Un mélange de 43 mg de N-(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2-amino-4,6-dichloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine et 55 mg de 4,6-diamino-2-méthyl-quinoline dans 5 cm³ d'éthanol, est porté au reflux pendant environ 3 heures, laissé à une température voisine de 20°C pendant environ 16 heures puis filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite (2,7kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est purifié par HPLC (colonne : C18 Waters, 5 M, 50x19 mm ; éluant : gradient d'élution eau-acétonitrile-TFA (0,07%) de 95-5 à 5-95 en 30 minutes). Les fractions contenant le produit recherché sont réunies et concentrées à sec sous

pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 12 mg de N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2,4-diamino-6-chloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine sous forme d'un solide écru.

- 5 Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, à une température de 353K, δ en ppm) : 2,40 (s : 3H) ; 2,61 (s : 3H) ; 2,63 (s : 3H) ; 6,52 (s : 1H) ; 6,54 (s : 1H) ; 7,68 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,72 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,98 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,99 (mf : 2H) ; 8,18 (mf : 2H) ; 8,23 (dd, J = 9 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,29 (s large : 1H) ; 8,45 (s large : 1H) ; 9,25 (s large : 1H) ; 9,88 (s large : 1H) ;
- 10 13,23 (mf étalé : 1H).

La N N-(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2-amino-4,6-dichloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine peut être préparée en opérant de la façon suivante :

- 15 A une solution de 1 g de 2,4,6-trichloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine 6 cm³ de 2-butanone, à une température voisine de 0°C, on ajoute par portions 1,1 g de 4,6-diamino-2-méthyl-quinoline, puis à une température voisine de 20°C, 0,434 cm³ de soude à 30%. Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est filtré, le résidu solide est rincé avec
- 20 de la 2-butanone, avec de l'acétone, puis séché à l'air. On obtient ainsi 875 mg d'une poudre beige qui est purifiée par chromatographie flash sur une colonne de gel de silice (Flashpack, 50 g de silice, granulométrie 0,015 - 0,035 mm) en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol ammoniacal 2N (95-5 en volumes). Les fractions contenant le produit
- 25 recherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 80 mg de N N-(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2-amino-4,6-dichloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine sous forme d'un solide blanc cassé.
- 30 La 2,4,6-trichloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine peut être préparée comme décrit dans : Mattioda, Georges; Obellianne, Pierre; Gauthier, Henri; Loiseau, Gerard; Millischer, Rene; Donadieu, Anne M.; Mestre, Michel. Synthesis and pharmacological properties of 4-piperazino-5-méthylthiopyrimidines. Selection of new antiemetic agents. J. Med. Chem. (1975), 18(6), 553-9.

Exemple 17 : Les activités G-quartet, antitélomérase et cytotoxique des différents composés exemplifiés sont déterminées selon les protocoles opératoires décrits ci-avant.

Le tableau qui suit donne des résultats biologiques obtenus selon les protocoles indiqués ci-dessus pour les produits de la présente demande.

Exemple	G4 Tm	
	(différentiel de stabilisation du G4 en °C, produit testé à 1 M)	Inhibition de la télomérase Test TRAP (IC50, M)
1	2.5	1.7
2	10.5	0.9
3	1.7	0.95
6	16	0.31
7	2	1.5
8	2.5	0.75
9	11.5	0.8
16	5	0.55

REVENDECATIONS

1 - Composés fixant la structure G-quadruplex d'ADN ou d'ARN caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale suivante :

5 cycle aromatique azoté - NR_3 - $(\text{CO})_n$ - répartiteur - $(\text{CO})_m$ - NR'_3 - cycle aromatique ou non aromatique avec n et m identiques ou différents représentant l'entier 0 ou 1,

dans laquelle

- le cycle aromatique azoté, représente :

10

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
 - un groupe $\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$ dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
 - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

15

- ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
 - ◇ une benzamidine ou
 - ◇ une pyridine

20

- le cycle aromatique ou non aromatique représente

- ◇ une quinoléine éventuellement substituée par au moins
 - un groupe $\text{N}(\text{Ra})(\text{Rb})$ dans lequel Ra et Rb, identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou

25

- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte en C1-C4 ou

- ◇ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

30

- ◇ une benzamidine ou
- ◇ une pyridine ou
- ◇ un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-

35

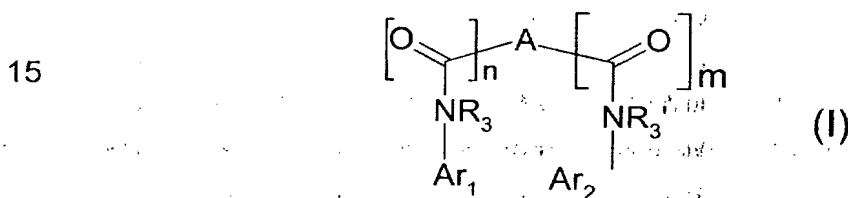
- C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4 ou
- 5 ◇ un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4
- 10 • R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4
- 15 • le répartiteur représente :
- 20 ◇ un groupe triazine éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaînes alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone ou
- 25 ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote
- 30 ◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH2-NH-, -NH-CH2-phényle-CH2-NH- ou
- 35 ◇ un groupe diazine, les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH2-NH-, -NH-CH2-phényle-CH2-NH- et diazine étant éventuellement substitués par les mêmes groupes que la triazine étant entendu que lorsque le répartiteur représente phényle éventuellement substitué par NH2, que n et m représentent 1 et R3 et R'3' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone, ou un de ses sels.
- 2 - Composés fixant la structure G-quadruplex des télomères caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale telle que définie à la revendication 1.

3 - Composés selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes hétérocycliques, un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- et diazine tels que définis à la revendication 1.

5 **4** - Composés selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que le répartiteur est choisi parmi les groupes thiényle, pyridyle, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- et diazine tels que définis à la revendication 1.

5 - Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisés en ce que les groupes diazines sont des pyrimidines.

6 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) ci-dessous :



avec n et m identiques ou différents représentant l'entier 0 ou 1 et dans laquelle :

- - A représente:

- ◇ un radical hétérocyclique renfermant 5 à 6 chaînons renfermant un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote,
- ◇ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- ou
- ◇ un groupe diazine,

les radicaux hétérocycliques, phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- et diazine que peut représenter A, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et les radicaux thio, oxy ou amino eux mêmes éventuellement substitués par une ou plusieurs chaines alkyle à chaîne courte contenant 1 à 4 atomes de carbone.

- R3 et R'3, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- Ar₁ et Ar₂ identiques ou différents représentent
quand Ar₁ et Ar₂ sont identiques :

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins
 - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
 - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une benzamidine ou
- une pyridine attachée en position -4 ou fusionnée avec un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substituée par un groupe alkyle en C1-C4

quand Ar₁ et Ar₂ sont différents

- Ar₁ et Ar₂ représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar₁ et Ar₂ ou
- Ar₁ représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar₂ représente
 - * un noyau phényle éventuellement substitué par un groupement halogène, alkoxy en C1-C4, cyano, carbonylamino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4, guanyl, alkylthio en C1-C4, amino, alkylamino en C1-C4, dialkylamino en C1-C4 pour chaque groupe alkyle, nitro, alkylèneamino en C1-C4 ou alkénylèneamino en C2-C4
 - * un noyau pyridyle
 - * un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4,

étant entendu que lorsque A représente phényle éventuellement substitué par NH₂, que n et m représentent 1 et R₃ et R₃' représentent hydrogène alors le cycle aromatique azoté et le cycle aromatique ne représentent pas tous deux une quinoléine non substituée ou substituée sur son atome d'azote par un

5 radical alkyle renfermant 1 à 6 atomes de carbone,
ou un de ses sels.

7 - Composés selon la revendication 6 caractérisés en ce que les groupes diazines que peut représenter A sont des pyrimidines.

8 - Composés selon la revendication 6 ou 7 caractérisés en ce que A est
10 choisi parmi les groupes hétérocycliques tels que notamment thiényle et pyridyle, les radicaux phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- et pyrimidines tels que définis à la revendication 6;

9 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 8 caractérisés
15 en ce que Ar₁ et Ar₂ représentent:

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins
 - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
 - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou
- une pyridine

10 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 9 caractérisés en ce que Ar₁ et Ar₂ représentent un groupe choisi parmi les groupes suivants : 4-amino- ou 4-méthylamino-, 4-diméthylamino- ou 4-alcoxy-quinolyl ou quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement
30 substitué par un groupe méthyle.

11 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 10 caractérisés en ce que A est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux thioalkyl, amino, alkylamino ou dialkylamino, radicaux dans lesquels les groupes alkyle
35 possèdent 1 à 4 atomes de carbone.

12 - Composés selon l'une quelconque des revendications 6 à 11 caractérisés en ce que A est éventuellement substitué par un groupe méthylthio et éventuellement par un atome d'halogène.

13 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils ont une activité inhibitrice des télomérases.

14 - Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce qu'ils ont une activité anticancéreuse.

15 - Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle:

- 10 ◦ n et m identiques ou différents représentent l'entier 0 ou 1
- - A représente:

- ◊ un radical thiényle ou pyridyle,

- ◊ un radical phényle, -NH-phényle-NH-, -NH-phényle-CH₂-NH-, -NH-CH₂-phényle-CH₂-NH- ou

- 15 ◊ un radical pyrimidyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone,

- R₃ et R'₃, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C1-C4

- 20 - Ar₁ et Ar₂ identiques ou différents représentent quand Ar₁ et Ar₂ sont identiques :

- un motif quinoléine éventuellement substitué par au moins

- 25 - un groupe N(Ra)(Rb) dans lequel Ra et Rb identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou

- un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou

- 30 ◦ une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

quand Ar₁ et Ar₂ sont différents

- Ar₁ et Ar₂ représentent tous les deux l'une des possibilités évoquées ci-dessus pour Ar₁ et Ar₂ ou

- 35 ◦ Ar₁ représente l'une des possibilités ci-dessus et Ar₂



représente

- * un noyau pyridyle
- * un noyau hétérocyclique aromatique ou non aromatique mono ou bi ou tricyclique comportant 0 à 2 hétéroatome par cycle à la condition qu'au moins un hétéroatome soit présent dans au moins un cycle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

ou un de ses sels.

16 - Composés selon la revendication 15 caractérisés en ce que Ar_1 et Ar_2 identiques ou différents représentent un groupe choisi parmi les groupes 4-amino- ou 4-méthylamino- ou 4-diméthylamino-, ou 4-alcoxy -quinolyl ou -quinolinium dont le noyau quinolinium est éventuellement substitué par un groupe méthyle.

17 - Composés selon l'une quelconque des revendications 15 et 16 caractérisés en ce que R_3 et R_3' représentent l'hydrogène.

18 - Composés selon l'une quelconque des revendications 15 à 17 caractérisés en ce que :

1. Ar_1 représente :

- un motif quinoléine substitué par au moins
 - un groupe $N(R_a)(R_b)$ dans lequel R_a et R_b identiques ou différents représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C4 ou
 - un groupe alkyle ou alkoxy à chaîne courte contenant 1 à 4 atome de carbone ou
- une quinoléine possédant un atome d'azote sous forme quaternaire ou

2. Ar_2 représente

- * un noyau tel que défini ci-dessus mais différent ou
- * un noyau pyridyle
- * un noyau quinoline, benzimidazole, indole, benzothiophène, benzofurane, benzothiazole, benzoxazole, carbazole, quinazoline, quinoxaline,

pipéridyle, pipérazinyle, morpholino, azépine, diazaazépine, éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes alkyle en C1-C4 ou par des groupes alkylène en C1-C4 ou alkénylène en C2-C4

5 ou un de ses sels.

19 - Composés de formule (I) choisis parmi :

- l'acide-2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]

10 - l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]

- l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]

- le N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide

- le N,N'-bis-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-téraphthalamide

15 - la 1-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{3-[3-(4-méthoxy-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée

- la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée

20 - la N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2,4-diamino-6-chloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine

20 - Composés selon la revendication 19 choisis parmi :

- l'acide -2,5-thiophène dicarboxylique bis-[(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-amide]

- le N,N'-bis-(4-amino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-isophthalamide

25 - la 1-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-3-{4-[3-(4-diméthylamino-2-méthyl-quinolin-6-yl)-uréido]-phényl}-urée

- la N,N'-bis(4-amino-2-méthyl-6-quinolyl)-2,4-diamino-6-chloro-5-méthylsulfanyl-pyrimidine.

30 **21** - Utilisation des composés de la revendication 6 ou 15 comme produit pharmaceutique à usage humain.

22 - Associations thérapeutiques constituées d'un composé selon la revendication 1 et d'un autre composé anticancéreux.

35 **23** - Associations selon la revendication 22 caractérisées en ce que le composé anticancéreux est choisi parmi les agents alkylants, les dérivés du platine, les agents antibiotiques, les agents antimicrotubules, les



anthracyclines, les topoisomérases des groupes I et II, les fluoropyrimidines, les analogues de cytidine, les analogues d'adénosine, les enzymes et composés divers tels que la L-asparaginase, l'hydroxyurée, l'acide trans-rétinoïque, la suramine, l'irinotecan, le topotecan, la dexrazoxane,

- 5 l'amifostine, l'herceptin ainsi que les hormones oestrogéniques, androgéniques, les agents antivasculaires.

24 - Association thérapeutique constituée d'un composé selon la revendication 1 et de radiations.

- 25** - Associations selon l'une quelconque des revendications 22 à 24
- 10 caractérisées en ce que chacun des composés ou des traitements est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



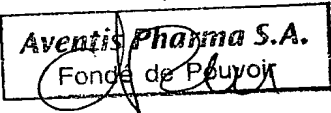
N° 11235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		ST 01018	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		01 06909	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) DERIVES CHIMIQUES ET LEUR APPLICATION COMME AGENT ANTITELOMERASE			
LE(S) DEMANDEUR(S) : AVENTIS PHARMA S.A. 20 avenue Raymond Aron 92160 ANTONY			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BOUCHARD	
Prénoms		Hervé	
Adresse	Rue	7 allée de la Prévôté	
	Code postal et ville	94320	THIAIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		HITTINGER	
Prénoms		Augustin	
Adresse	Rue	11 rue Galliéri	
	Code postal et ville	91430	IGNY
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Antony, le 3 décembre 2001		 Alessandra BOURGOUIN-MULLER	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

THIS PAGE BLANK (USPTO)